



Europäisches Patentamt
European Patent Office
Office européen des brevets



(11) **EP 0 793 976 A2**

(12) **EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG**

(43) Veröffentlichungstag:
10.09.1997 Patentblatt 1997/37

(51) Int. Cl.⁶: **A61N 1/365**

(21) Anmeldenummer: 97250057.3

(22) Anmeldetag: 04.03.1997

(84) Benannte Vertragsstaaten:
DE FR GB NL SE

(30) Priorität. 04.03.1996 DE 19609382

**(71) Anmelder: BIOTRONIK Mess- und
Therapiegeräte GmbH & Co
Ingenieurbüro Berlin
D-12359 Berlin (DE)**

(72) Erfinder: Lang, Martin, Dr.
91091 Grossenseebach (DE)

**(74) Vertreter: Christiansen, Henning, Dipl.-Ing.
Patentanwalt
Pacelliallee 43/45
14195 Berlin (DE)**

(54) Ratenadaptiver Herzschrittmacher

(57) Ratenadaptiver Herzschrittmacher (1') mit einer Impedanzmeßvorrichtung (3.1) zur Messung des zeitlichen Verlaufes der, insbesondere rechtsventrikulären, intrakardialen Impedanz (Z) über mindestens einen vorbestimmten Abschnitt eines Herzzyklus, einer Impedanzverarbeitungseinrichtung (3.2) zur Gewinnung einer Impedanzgröße aus dem zeitlichen Verlauf und einer der Impedanzverarbeitungseinrichtung nachge-

schalteten und durch eine Ablaufsteuerung (14) gesteuerte Ratenbestimmungseinrichtung (6') zur Bestimmung der adaptiven Stimulationsrate unter Nutzung der Impedanzgröße, wobei die Impedanzverarbeitungseinrichtung eine Integratorstufe (304) zur Bestimmung des Zeitintegrals der Impedanz über den vorbestimmten Abschnitt des Herzzyklus als primäre Impedanzgröße (A'') aufweist.

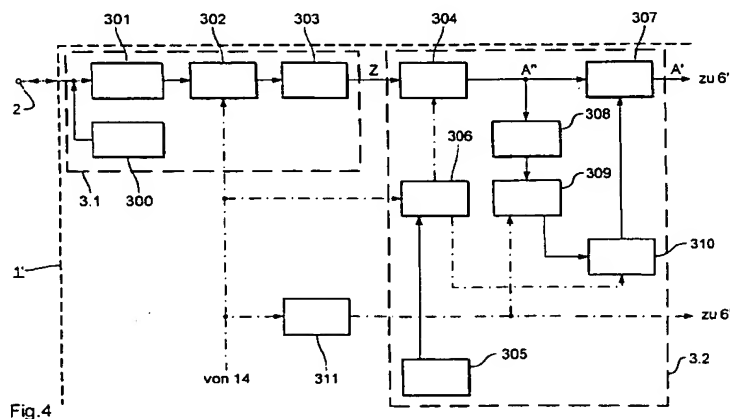


Fig.4

EP 0 793 976 A2

Beschreibung

Die Erfindung betrifft einen ratenadaptiven Herzschrittmacher gemäß dem Oberbegriff des Anspruchs 1.

Es sind Herzschrittmacher bekannt, die die adaptive Herzrate in Abhängigkeit von der Belastung des Herzschrittmacherträgers einstellen.

In der DE-C-34 19 439 ist ein Herzschrittmacher beschrieben, der mit einem Temperaturfühler die Bluttemperatur des venösen Blutes im Herzen mißt und die adaptive Herzrate in Abhängigkeit von dem gemessenen Wert einstellt. Diesem Prinzip liegt die Erkenntnis zugrunde, daß die Bluttemperatur des Menschen bei Belastung ansteigt. Die Zuordnung der Bluttemperatur zu der physiologisch sinnvollen adaptiven Herzrate erfolgt dabei durch eine Kennlinie, die jedem Wert der Bluttemperatur einen Wert der adaptiven Herzrate zuordnet.

Nachteilig bei diesem vorbekannten Herzschrittmacher ist, daß der Zusammenhang von Bluttemperatur und physiologisch sinnvoller Herzrate in der Regel für jeden Menschen unterschiedlich ist, so daß der Herzschrittmacher für jeden Herzschrittmacherträger individuell kalibriert werden muß.

Darüberhinaus führt eine belastungsunabhängige Änderung der Bluttemperatur - beispielsweise durch Alterung des Temperaturfühlers oder durch eine Verschiebung des Temperaturfühlers im Körper des Herzschrittmacherträgers - ebenfalls zu einer Änderung der adaptiven Herzrate, was physiologisch nicht sinnvoll ist.

Es ist eine Vielzahl von Anordnungen zur Impedanzmessung im Bereich des Thorax oder im Herzen zur Gewinnung eines Impedanzsignals für ratenadaptive Herzschrittmacher bekannt, so daß die Technik der intrakardialen Impedanzmessung als solche dem Fachmann vertraut ist. Die meisten dieser Anordnungen streben aber eine Aussage zum Atem- bzw. Minutenvolumen als Ausdruck der körperlichen Belastung des Patienten und als eigentlichem Ratensteuerparameter an.

Bekannt ist auch das sogenannte ResQ-Verfahren (Regional Effective Slope Quality) (SCHALDACH, Max: Electrotherapy of the Heart, 1. Aufl., Springer-Verlag, S.114ff.), bei dem der zeitliche Verlauf der intrakardialen Impedanz zur Bestimmung der physiologisch sinnvollen adaptiven Herzrate herangezogen wird.

Diesem Verfahren liegt die Erkenntnis zugrunde, daß die intrakardiale Impedanz in einem bestimmten Zeitfenster nach einem QRS-Komplex - der sogenannten "region of interest" (ROI) - eine besonders signifikante Abhängigkeit von der Belastung des Organismus aufweist.

Es wird deshalb die Steigung der Impedanzkurve in der ROI bestimmt und die Differenz zwischen der Steigung einer Ruhe- bzw. Referenzkurve und der Steigung der aktuell gemessenen Impedanzkurve (Belastungskurve) berechnet. In Abhängigkeit von dieser Differenz wird die adaptive Herzrate eingestellt. Die Zuordnung

der berechneten Steigungsdifferenz zu der einzustellenden Herzrate erfolgt auch hier durch eine Kennlinie. Da dieser Zusammenhang in der Regel für verschiedene Menschen unterschiedlich ist, muß der Herzschrittmacher für jeden Träger individuell kalibriert werden, und die Kalibrierung ist bei wesentlich verändertem Gesundheitszustand und Leistungsvermögen oder veränderten Lebensumständen des Patienten zu wiederholen, wobei auch die Lage der ROI zu überprüfen ist.

Es ist deshalb insbesondere die Aufgabe der Erfindung, einen gattungsgemäßen Herzschrittmacher zu schaffen, der ohne patientenspezifischen Kalibrierungsvorgang auskommen kann und sich an veränderte Randbedingungen selbsttätig anpaßt.

Diese Aufgabe wird durch die in Anspruch 1 angegebenen Merkmale gelöst.

Die Erfindung schließt den Gedanken ein, den - aufgrund der Verknüpfungen über das autonome Nervensystem (ANS) die Gesamt-Belastungssituation (physische und psychische Belastung) eines Patienten ausgezeichnet reflektierenden - zeitlichen Verlauf der intrakardialen (speziell rechtsventrikulären) Impedanz in einer aussagekräftigen, keine patientenindividuelle Einstellung erfordernden Größe zur Ratenadaptation zu nutzen.

Der erfindungsgemäße Herzschrittmacher wertet die intrakardiale Impedanz, insbesondere die unipolar gemessene rechtsventrikuläre Impedanz, in einem breiten Bereich aus, der die üblicherweise für einzelne Patienten eingestellten ROI-Bereiche einschließt. Er bestimmt in diesem eine Relation zwischen Ruhe- bzw. Referenz- und Belastungskurve, speziell anhand einer arithmetischen Verarbeitung des Zeitintegrals der Impedanz über den genannten Bereich.

Hierzu ist der Ausgang der entsprechenden Integratorstufe insbesondere mit einem Integralwertspeicher verbunden, in den jeweils ein in mindestens einem vorhergehenden Herzzyklus ermittelter Referenz-Integralwert gespeichert wird, und die Ratenbestimmungseinrichtung umfaßt eine mit dem Ausgang der Integratorstufe und dem Integralwertspeicher verbundene Arithmetikeinheit zur Berechnung einer sekundären Impedanzgröße aus der jeweiligen primären Impedanzgröße und dem Referenz-Integralwert gemäß einer vorgegebenen arithmetischen Beziehung. Die Arithmetikeinheit ist in einer vorteilhaft einfachen Ausführung eine Subtraktionsstufe zur Bildung des Differenzwertes zwischen der primären Impedanzgröße und dem Referenz-Integralwert - es kann aber auch eine andere arithmetische Verarbeitung oder ggfs. auch eine mehrstufige Schwellwert-Diskrimination erfolgen.

Die Festlegung der Zeitbereichs- bzw. Integrationsgrenzen bedarf keiner patientenindividuellen Programmierung nach der Implantation, sondern diese können insbesondere bei der Herstellung des Schrittmachers in einem (mindestens mittelbar) mit einem Steuereingang der Integratorstufe verbundenen Festwertspeicher gespeichert werden. Die Grenzen des vorbestimmten

Abschnitts werden im Ergebnis von Untersuchungen des für die Ratenadaption relevanten Bereichs des zeitlichen Verlaufs der Impedanz an einer Patientenpopulation ermittelt.

Die genannte Ruhe- bzw. Referenzkurve wird bevorzugt "mitgeführt", d.h. aus über eine vorbestimmte Zeitspanne von einigen (beispielsweise drei) Minuten gewonnenen Impedanzwerten gemittelt, wobei entweder eine gleitende Mittelung oder jeweils eine Mittelung für aufeinanderfolgende getrennte Zeiträume vorgenommen werden kann. Dadurch wird eine schnelle Adaption an sich verändernde Randbedingungen - wie Stimulationsparameter, Medikation oder Lebensgewohnheiten - erreicht und eine Gefährdung des Patienten durch ein Beharren des Schrittmachers bei unphysiologisch hohen Raten verhindert.

Bei einem Übergang von spontaner auf stimulierte Herzrhythmickeit (bei Belastungserhöhung) oder umgekehrt wird zweckmäßigerweise die jeweils aktuelle Impedanzkurve als neue Referenzkurve definiert. Zur Vermeidung sprunghafter Ratenänderungen sollte zu diesem Zeitpunkt jedoch die Rate nicht oder nicht wesentlich verändert werden, was die Einführung eines Ratenoffsetbetrages erfordert, der dann über eine vorbestimmte Zeit oder Anzahl von Herzzyklen allmählich wieder verringert wird. Der Realisierung dieser Funktion dienen neben einer entsprechenden Ausbildung der Schrittmacher- bzw. Ablaufsteuerung - eine Steuerverbindung zur Ausgangsstufe und ein Offset-Speicher.

Eine erweiterte Funktionalität bietet eine Ausrüstung des Schrittmachers mit einem - mindestens mittelbar mit einem Steuereingang der Integratorstufe und/oder einem Steuereingang der Ratenbestimmungseinrichtung verbundenen - Fühler für eine Aktivitätsgröße vorgesehen ist, dessen Ausgangssignal mindestens eine der Grenzen des Integrationsbereiches und/oder eine Kennlinie der Ratenbestimmungseinrichtung einstellt. Als besonders einfacher und zugleich zweckmäßiger Fühler kommt ein digitaler Bewegungssensor in Betracht, der insbesondere eine Umschaltung zwischen verschiedenen programmierten Zeitbereichs- bzw. Integrationsgrenzen und/oder eine entsprechende Umschaltung der Verarbeitungscharakteristik (Kennlinie) der Ratenbestimmungseinrichtung bewirkt.

In einer weiteren speziellen Ausbildung umfaßt die Ratenbestimmungseinrichtung ein einen Dateneingang für die Impedanzgröße aufweisendes Differentialglied, mit dem sehr langsame Impedanzänderungen für die Schrittmachersteuerung unwirksam gemacht werden. Es wird hierdurch - mit drasisch verringertem Berechnungsaufwand und Stromverbrauch - ein ähnlicher Effekt wie mit der Mitführung der Impedanz-Ruhekurve erreicht.

Das Differentialglied weist in einer zweckmäßigen Fortbildung einen mit dem Fühler für die Aktivitätsgröße verbundenen Zeitkonstanten-Steuereingang auf, über den die Differentialzeit auf einen im Ruhezustand wesentlich kleineren Wert als bei Aktivität des Patienten

eingestellt wird. Wird eine - oben bereits erwähnter - digitaler Bewegungssensor eingesetzt, erfolgt die Einstellung insbesondere als Umschaltung zwischen voreingestellten Zeitkonstanten.

Die die Abhängigkeit der Stimulationsrate von der Impedanzgröße bestimmende Kennlinie als wesentlicher Betriebsparameter der Ratenbestimmungseinrichtung ist bevorzugt nicht statisch, sondern wird kontinuierlich oder in bestimmten Zeitabständen optimiert. Das Ziel der Optimierung ist zunächst die Anpassung der Variationsbreite der Impedanzgröße an die zulässige Variationsbreite der Herzrate.

Die Variationsbreite ist zu Beginn des Betriebs nicht bekannt, sondern wird durch laufende Messung der Impedanz während des Betriebs ermittelt und nach jeder Messung optimiert. Zu Beginn des Betriebs wird ein Schätzwert für den unteren und den oberen Grenzwert der Variationsbreite als Startwert vorgegeben.

Bei der Optimierung sind nun zwei Fälle zu unterscheiden: Einerseits kann der Fall eintreten, daß ein Meßwert der Impedanz die bisher ermittelte Variationsbreite nach oben oder unten überschreitet. In diesem Fall wird die Variationsbreite entsprechend erweitert und dadurch aktualisiert. Die Wachstumszeitkonstante dieses Anpassungsvorgangs liegt vorzugsweise in der Größenordnung weniger Sekunden, um eine schnelle Anpassung zu erreichen und so eine überhöhte Herzrate zu verhindern. Andererseits kann der Fall auftreten, daß die Impedanz die zuvor bestimmte Variationsbreite über einen längeren Zeitraum nicht mehr voll ausschöpft. In einer Ausführungsform der Erfindung wird deshalb in diesem Fall die Variationsbreite langsam wieder verringert. Die Zeitkonstante dieses Anpassungsvorgangs liegt dabei vorzugsweise in der Größenordnung mehrerer Wochen.

Die Kennlinie wird während der Optimierung jeweils an den aktuellen Wert der Variationsbreite der Aktivitätsgröße (Impedanz) angepaßt. So weist die Kennlinie dem unteren Grenzwert der Variationsbreite der Aktivitätsgröße die Basisrate zu und entsprechend dem oberen Grenzwert der Aktivitätsgröße die maximale Stimulationsrate. Durch eine Veränderung dieser Grenzwerte während der Optimierung ändert sich deshalb auch die Kennlinie.

In einer vorteilhaften Variante wird deshalb die errechnete adaptive Herzrate statistisch ausgewertet. Aus der statistischen Verteilung innerhalb der zulässigen Variationsbreite von der Basisrate bis zur maximalen Stimulationsrate lassen sich Informationen gewinnen für die Optimierung der Kennlinie. Es läßt sich für jeden Patienten in Abhängigkeit von seinem Belastungsprofil und anderen Faktoren eine physiologisch sinnvolle statistische Verteilung der Aktivitätsgröße in Form einer Häufigkeitsverteilungsfunktion bestimmen, indem der Verlauf der Kennlinie zwischen den Stützstellen so eingestellt wird, daß die Häufigkeitsverteilungsfunktion der adaptiven Herzrate der physiologisch sinnvollen Häufigkeitsverteilungsfunktion möglichst nahekommt.

Die Kennlinie läßt sich beispielsweise als Polynom realisieren, wobei die Kennlinie durch die Koeffizienten des Polynoms vollständig bestimmt ist:

$$HR(A) = K_0 + K_1 \cdot A + K_2 \cdot A^2 + K_3 \cdot A^3 + \dots$$

Die Koeffizienten K_i werden dann so bestimmt, daß zum einen den Grenzwerten der Variationsbreite der Aktivitätsgröße die entsprechenden Grenzwerte der zulässigen Variationsbreite der Herzrate zugeordnet werden und zum anderen die Häufigkeitsverteilungsfunktion der adaptiven Herzrate der physiologisch sinnvollen Häufigkeitsverteilungsfunktion möglichst nahekommt.

Es muß also gelten:

$$HR(A_{MIN}) = TR$$

$$HR(A_{MAX}) = MSR$$

$$V(HR) = V_{REF}$$

mit

A_{MIN}, A_{MAX} Grenzwerte der Variationsbreite der Aktivitätsgröße

TR Target Rate (Basisrate)

MSR maximale Stimulationsrate

V Häufigkeitsverteilungsfunktion der Herzrate

V_{REF} physiologisch sinnvolle Häufigkeitsverteilungsfunktion

Zur Berechnung der Häufigkeitsverteilungsfunktion der adaptiven Herzrate wird beispielsweise die gesamte zulässige Variationsbreite in äquidistante Frequenzintervalle aufgeteilt, und für jedes Frequenzintervall die Zeit bestimmt, in der die Herzrate während eines Beobachtungszeitraums innerhalb des Frequenzintervalls lag. Um die Auswirkung zyklischer Schwankungen der adaptiven Herzrate im Tages- oder Wochenzyklus zu unterdrücken, liegt die Beobachtungsdauer hierbei vorzugsweise in der Größenordnung mehrerer Wochen.

In der Kombination von Aktivitätsfühler und Differentialglied ergibt sich insbesondere folgende Funktionsweise: Detektiert der Bewegungssensor eine Bewegung des Herzschrittmacherträgers, so werden die Differentialzeit T_D und der differentiale Übertragungsfaktor K_D des Differentialglieds gleichermaßen stark erhöht. Durch die Erhöhung der Differentialzeit T_D wird erreicht, daß auch länger anhaltende Belastungen durch eine erhöhte Herzrate unterstützt werden. Durch die gleichzeitige Erhöhung der Differentialkonstante K_D wird die Stetigkeit des Ausgangssignals des Differentialglieds sichergestellt. Andernfalls würde das Aus-

gangssignal des Differentialglieds bei einer Änderung der Differentialzeit T_D springen, was physiologisch nicht sinnvoll ist. Nach dem Ende der physischen Belastung werden die Differentialzeit T_D und der differentiale Übertragungsfaktor K_D wieder auf die Werte vor der Belastungsphase zurückgesetzt.

Vorteilhafte Weiterbildungen der Erfindung sind weiterhin in den Unteransprüchen gekennzeichnet bzw. werden nachstehend zusammen mit der Beschreibung einer bevorzugten Ausführung der Erfindung anhand der Figuren näher dargestellt.

Es zeigen:

Figur 1 einen Herzschrittmacher als Ausführungsbeispiel der Erfindung als Blockschaltbild,

Figur 2 eine Kennlinie und eine optimierte Kennlinie für die Zuordnung der Aktivitätsgröße zur adaptiven Herzrate in dem in Figur 1 dargestellten Herzschrittmacher,

Figur 3 die sich aus den in Figur 2 dargestellten Kennlinien ergebenden Häufigkeitsverteilungsfunktionen der adaptiven Herzrate und

Figur 4 eine Ausführungsform einer Impedanzmeß- und -verarbeitungseinrichtung, die bei einem Herzschrittmacher ähnlich dem in Fig. 1 gezeigten eingesetzt werden kann.

Figur 1 zeigt als Ausführungsbeispiel der Erfindung einen ratenadaptiven Herzschrittmacher 1 als Funktions-Blockschaltbild, wobei nur die für die Erläuterung der Erfindung wichtigen Komponenten dargestellt sind.

Die Impedanzmeßvorrichtung und -verarbeitungseinrichtung 3 mißt über eine unipolare Meßelektrode 2 im rechten Ventrikel des Herzens H die rechtsventrikuläre intrakardiale Impedanz Z . Die Messung erfolgt getaktet, indem die Meßelektrode 2 mit einer Meßspannung beaufschlagt und zu acht äquidistanten Zeitpunkten innerhalb eines fest vorprogrammierten Zeitbereiches der Strom zwischen der Meßelektrode 2 und dem als Gegenelektrode wirkenden Gehäuse 1a des Herzschrittmachers gemessen wird. Die Impedanz Z ergibt sich als Quotient aus Meßspannung und Strom. Die Taktfrequenz der Impedanzmessung beträgt hierbei einige zehn bis ca. 100 Hz. Dadurch wird gemäß dem allgemein bekannten Abtasttheorem erreicht, daß das zeitdiskrete Impedanzsignal den tatsächlichen Verlauf der Impedanz Z hinreichend gut wiedergibt.

Die Impedanz Z weist während eines Herzzyklus relativ starke Änderungen auf. So ist die Impedanz Z in der Regel zu Beginn eines Herzzyklus unmittelbar nach einem QRS-Komplex minimal und steigt anschließend bis zum nächsten QRS-Komplex wieder an; ihr zeitlicher Verlauf ergibt - wie weiter unten unter Bezugnahme auf Fig. 4 genauer erläutert wird - nach Integration und arithmetischer Verarbeitung den Raten-einstellparameter.

Der Meßvorrichtung und Verarbeitungseinrichtung 3 nachgeschaltet ist ein Differentialglied 4 mit einer Differentialzeit T_D . Dieses Differentialglied 4 hat die Aufgabe, langsame Änderungen der intrakardialen Impedanz Z , deren Zeitkonstante über der Differentialzeit T_D liegt, auszufiltern.

Neben der Impedanzmeßvorrichtung ist ein Bewegungssensor 5 vorgesehen, der in Abhängigkeit vom Bewegungszustand des Herzschrittmacherträgers ein binäres Signal (Bewegung ja/nein) liefert. In Abhängigkeit von diesem Bewegungssignal wird die Differentialzeit T_D des Differentialglieds 4 eingestellt. Im Ruhezustand des Herzschrittmacherträgers wird eine Differentialzeit $T_{D1} = 10$ min eingestellt. Das bedeutet, daß Änderungen der Impedanz Z , deren Zeitkonstante größer ist als 10 min, nicht zu einer relevanten Änderung der adaptiven Herzrate führen. Detektiert der Bewegungssensor eine Bewegung des Herzschrittmacherträgers, die mit einer physischen Belastung assoziiert ist, so wird die Differentialzeit auf $T_{D2} = 5$ h eingestellt.

Das Ausgangssignal des Differentialglieds 4 wird einer Ratenbestimmungseinrichtung 6 zugeführt, die an ihrem Ausgang die adaptive Herzrate HR ausgibt.

Die Ratenbestimmungseinrichtung 6 weist ein Kennlinienglied 10 auf, das jedem Wert der - im Differentialglied nachbearbeiteten - Impedanzgröße A durch eine Kennlinie einen Wert der adaptiven Herzrate HR zuordnet. Die Kennlinie wird während des Betriebs des Herzschrittmachers laufend durch eine Stellvorrichtung 8 eingestellt und optimiert, indem die Verarbeitung der Impedanzgröße an die zulässige Variationsbreite der Herzrate HR angepaßt wird, die durch eine Basisrate TR als unterem Grenzwert und eine maximale Stimulationsrate MSR als oberem Grenzwert vorgegeben ist.

Die Variationsbreite der Aktivitätsgröße A wird durch eine (nicht gezeigte) Diskriminatoreinheit bestimmt, die laufend das Maximum A_{MAX} und das Minimum A_{MIN} der Impedanzgröße während der letzten vier Wochen bestimmt.

Die Kennlinie K ist in dem Kennlinienglied 10 als Polygonzug mit insgesamt zwölf äquidistanten Stützstellen realisiert. Eine Stützstelle ist durch den unteren Grenzwert A_{MIN} des Variationsbereiches der verarbeiteten Impedanzgröße und die Basisrate TR und eine zweite Stützstelle durch den oberen Grenzwert A_{MAX} des Variationsbereiches der Impedanzgröße und die maximale Stimulationsrate MSR gegeben, wobei die weiter oben genannten Beziehungen gelten. Die Lage der restlichen (im Beispiel zehn) Stützstellen läßt sich aus einem weiteren Optimierungsziel ableiten, das darin besteht, die Häufigkeitsverteilungsfunktion V der adaptiven Herzrate HR möglichst gut an eine Referenzkurve V_{REF} anzupassen.

Es wird deshalb von einer Auswerteeinheit 9 die adaptive Herzrate HR statistisch ausgewertet. Hierzu wird laufend die Häufigkeitsverteilungsfunktion V der adaptiven Herzrate HR bestimmt. Dies geschieht dadurch, daß für jedes der zwischen den zwölf Stütz-

stellen der Kennlinie K liegenden elf Frequenzintervalle ΔHR_i , jeweils der prozentuale Zeitanteil innerhalb eines Beobachtungszeitraums bestimmt wird, für den die adaptive Herzrate HR innerhalb dieses Frequenzintervalls ΔHR_i lag. Die ermittelte Häufigkeitsverteilungsfunktion V wird mit einer Referenzkurve V_{REF} verglichen, die eine physiologisch sinnvolle Häufigkeitsverteilungsfunktion der adaptiven Herzrate HR darstellt. Hierzu wird jeweils in den Stützstellen V_i die Differenz ΔV_i zwischen der gemessenen Häufigkeitsverteilungsfunktion V und der Referenzkurve V_{REF} gebildet und der Stellvorrichtung 8 zugeführt.

Stimmen die gemessene Häufigkeitsverteilungsfunktion V und die Referenzkurve V_{REF} überein, so ist die Kennlinie optimal angepaßt. Andernfalls wird die Kennlinie K von der Stellvorrichtung 8 optimiert. Liegt in dem Frequenzintervall zwischen der ersten und der zweiten Stützstelle der Kennlinie die Häufigkeitsverteilungsfunktion V der Herzrate über der Referenzkurve V_{REF} , so bedeutet dies, daß innerhalb dieses Frequenzintervalls liegende Herzraten zu häufig auftreten. Die Steigung dHR/dA der Kennlinie ist deshalb in diesem Frequenzintervall anzuheben. Hierzu wird die zweite Stützstelle gegen die erste Stützstelle in Richtung fallender Aktivitätswerte verschoben. Liegt dagegen die Häufigkeitsverteilungsfunktion V unterhalb der Referenzkurve V_{REF} , so bedeutet dies, daß Herzraten innerhalb dieses Frequenzintervalls zu selten auftreten. Die Steigung dHR/dA der Kennlinie ist deshalb in diesem Frequenzintervall zu verringern. Hierzu wird die zweite Stützstelle gegenüber der ersten Stützstelle in Richtung steigender Aktivitätswerte verschoben.

In der gleichen Weise wird die neue Lage der anderen Stützstellen bestimmt. Liegt in einem zwischen zwei Stützstellen liegenden Frequenzintervall die Häufigkeitsverteilungsfunktion V über der Referenzkurve V_{REF} , so wird die zu der höheren Frequenz gehörende Stützstelle in Richtung abnehmender Aktivitäts- bzw. Impedanzgrößenwerte verschoben.

Der Steuervorrichtung ist zur Stimulation des Herzens eine Treiber- bzw. Ausgangsstufe 13 nachgeschaltet. Der Herzschrittmacher 1 arbeitet nach dem Bedarfs(Demand)-Prinzip, d.h. er stimuliert das Herz nur dann, wenn innerhalb einer bestimmten Wartezeit nach einer vorangegangenen Kontraktion des Herzens keine Kontraktion des Herzens durch eine natürliche Stimulation stattfindet. Die Treiberstufe 13 weist deshalb eine Vergleichereinheit 11 auf, die über die Meßelektrode 2 das Elektrokardiogramm (ECG) am Herzen 1 abnimmt, daraus die natürliche Herzrate bestimmt und diese mit der adaptiven Herzrate vergleicht. Wird innerhalb der Wartezeit nach einer vorangegangenen Kontraktion keine natürliche Kontraktion des Herzens 1 detektiert, so steuert die Vergleichereinheit 11 einen Impulsgeber 12 an, der einen elektrischen Stimulationsimpuls auf die (gleichzeitig als Meßelektrode dienende Reizelektrode 2 gibt.

Zur Steuerung der allgemeinen Schrittmacherfunktionen sowie zur Durchführung der Impedanzmessung

und -verarbeitung ist eine eine Zeitbasis umfassende Ablaufsteuerung (Controller) 14 vorgesehen, die (symbolisch mit einem einzelnen Pfeil dargestellte) Steuersignale an die Funktionskomponenten ausgibt.

Figur 2 zeigt als ein Beispiel die Kennlinie K des Kennlinienglieds 10 aus Figur 1 sowie eine optimierte Kennlinie K_{OPT} . Die Kennlinie K wird durch einen Polygonzug mit insgesamt zwölf Stützstellen gebildet und ordnet jedem Wert der Variationsbreite der Aktivitätsgröße von A_{MIN} bis A_{MAX} einen Wert der adaptiven Herzrate HR zu.

Die Grenzwerte der Variationsbreite der Aktivitätsgröße A sind hierbei nicht konstant. Vielmehr "lernt" der Herzschrittmacher während des Betriebs laufend, welche Variationsbreite sich bei den im täglichen Leben des Herzschrittmachertägers auftretenden Belastungen ergibt. Die Variationsbreite der Aktivitätsgröße A wird also laufend neu bestimmt. Dadurch ändert sich auch jeweils die Lage der Kennlinie K .

Der untere Grenzwert A_{MIN} der Variationsbreite der Aktivitätsgröße A und die Basisrate TR bilden eine Stützstelle und der obere Grenzwert A_{MAX} der Variationsbreite der Aktivitätsgröße A und die maximale Stimulationsrate MSR eine weitere Stützstelle der Kennlinie K . Zwischen diesen beiden Stützstellen verläuft die Kennlinie K nach der erstmaligen Inbetriebnahme des Herzschrittmachers zunächst linear. Der Verlauf wird jedoch im Rahmen eines Optimierungsprozesses so verändert, daß die Häufigkeitsverteilungsfunktion der adaptiven Herzrate HR einer physiologisch sinnvollen Referenzkurve möglichst nahekommt. Die optimierte Kennlinie K_{OPT} weist im unteren Bereich der Variationsbreite der Herzrate HR eine geringere Steigung $\frac{dHR}{dA}$ auf als die lineare Kennlinie K . Dadurch treten bei der optimierten Kennlinie K_{OPT} geringere Herzraten HR häufiger auf. Entsprechend ist die Steigung $\frac{dHR}{dA}$ im oberen Bereich der Variationsbreite der Herzrate HR bei der optimierten Kennlinie K_{OPT} größer als bei der linearen Kennlinie K . Hohe adaptive Herzraten HR nahe der maximalen Stimulationsrate MSR treten deshalb bei der optimierten Kennlinie K_{OPT} seltener auf.

Figur 3 zeigt Häufigkeitsverteilungsfunktionen der adaptiven Herzrate HR , die sich aus den in Figur 2 dargestellten Kennlinien K und K_{OPT} ergeben können. Die Häufigkeitsverteilungsfunktion V stellt die sich aus der Kennlinie K ergebende Verteilung der adaptiven Herzrate HR über die gesamte Variationsbreite der Herzrate HR von der Basisrate TR bis zur maximalen Stimulationsrate MSR dar. Das Maximum der Häufigkeitsverteilungsfunktion V liegt im oberen Frequenzbereich nahe der maximalen Stimulationsrate MSR , d.h. das Herz schlägt relativ oft im oberen Frequenzbereich, was physiologisch nicht sinnvoll ist. Die physiologisch sinnvolle Häufigkeitsverteilungsfunktion der adaptiven Herzrate ist durch die Referenzkurve V_{REF} gegeben. Hierbei liegt das Maximum im unteren Frequenzbereich nahe der Basisrate TR . Die Kennlinie K des Kennlinienglieds wird nach dem in Figur 2 skizzierten Prinzip so einge-

stellt, daß die Häufigkeitsverteilungsfunktion V die Form der Referenzkurve V_{REF} annimmt.

Eine zweckmäßige Ausführung der wesentlichen Komponenten zur Impedanzmessung und -verarbeitung eines gegenüber Fig. 1 geringfügig modifizierten Schrittmachers 1' zeigt Fig. 4 in Form eines Funktions-Blockschaltbildes. In Anlehnung an die in Fig. 2 gewählte Bezugsziffer 3 sind die eigentliche Impedanzmeßvorrichtung mit 3.1 und die Impedanzverarbeitungseinrichtung mit 3.2 bezeichnet.

Die eingangsseitig mit der intrakardialen Meß-, Abfühl- und Reizelektrode 2 verbundene Impedanzmeßvorrichtung 3.1 umfaßt in an sich bekanntem Aufbau einen Abtastimpulsgenerator 300, eine Filterstufe 301 zur Abtrennung störender (etwa aus der Atemtätigkeit herrührender) Signalanteile, einen Stromstärkemesser 302 und eine Impedanzberechnungsstufe 303. Die Impedanzmessungen werden durch die Ablaufsteuerung 14 (vgl. Fig. 1) in Synchronität zu stimulierten oder spontanen Herzereignissen getaktet.

Das Meßsignal Z' gelangt vom Ausgang der Impedanzberechnungsstufe 303 zum Eingang einer Integratorstufe 304, in der eine fest programmierte Anzahl (von beispielsweise acht) Impedanzmeßwerten aus einem Herzzyklus einer Integration unterzogen wird. Die Anzahl ist in einem Integrationsgrenzenspeicher 305 fest gespeichert und bestimmt den Zählwert eines die Meßsteuerimpulse von der Ablaufsteuerung zählenden Zählers 306, welcher bei Erreichen der programmierten Anzahl den Integrator stoppt. Der Zähler 306 löst zugleich die Übergabe des Integrationsergebnisses A'' an eine Subtraktionsstufe 307 einerseits und über ein Verzögerungsglied 308 an einen FIFO-Speicher 309 andererseits aus.

Im Speicher 309 ist ständig eine vorbestimmte Anzahl von Impedanz-Integralwerten aus der Vergangenheit (beispielsweise den jeweils letzten drei Betriebsminuten des Schrittmachers) gespeichert, die jeweils durch das Ausgangssignal des Zählers 306 in eine Mittelwertbildungsstufe 310 übernommen und einer aktuellen Mittelung unterzogen werden.

Das Ausgangssignal der Mittelwertbildungsstufe 310 wird (neben dem aktuellen Impedanz-Integralwert als primäre Impedanzgröße A'') als Referenzwert A''_{ref} der Subtraktionsstufe 307 zugeführt, die die Differenz zwischen dem aktuellen Integralwert und dem aktuellen Zeitmittel der Integralwerte als Referenzwert bildet und als sekundäre Impedanzgröße A' ausgibt, die hier den Ratensteuerparameter darstellt.

Zu beachten ist, daß die in Fig. 1 gezeigte Signalverbindung der Ablaufsteuerung 14 zur Meßelektrode 2, mit der auch die Herzaktionen bzw. intrakardialen EKGs erfaßt werden, eine Unterscheidung zwischen spontanen und evozierten Herzaktionen und damit ein Löschen des FIFO 309 bei einem Wechsel des Ereignistyps ermöglicht, wozu ein eingangsseitig mit der Ablaufsteuerung 14 und ausgangsseitig mit einem Löscheinang des FIFO verbundener Flipflop 311 vorgesehen ist. Dessen Ausgangssignal wird auch einer

modifizierten Ratenbestimmungseinrichtung 6' zugeführt, wo der errechneten Stimulationsrate bei jedem Ereignistypwechsel ein Ratenoffset hinzugefügt wird, dessen Betrag in Abhängigkeit vom vorhergehenden und vom aktuellen Ratenwert so gewählt ist, daß der Ratensprung einen vorbestimmten Betrag nicht überschreitet, und der bei den nachfolgenden Herzereignissen stufenweise bis auf Null zurückgeführt wird. Die konkreten schaltungstechnischen Mittel zur Realisierung dieser Zusatzfunktion stehen dem Fachmann aus bekannten Anordnungen zur Ratenglättung bzw. -angleichung zur Verfügung.

Die weitere Verarbeitung der sekundären Impedanzgröße A' entspricht im übrigen - bis auf den Fortfall des durch die Komponenten zur Bildung des gleitenden Mittelwertes ersetzen - Differentialgledes der zu Fig. 1 gegebenen Erläuterung.

Die Erfindung beschränkt sich in ihrer Ausführung nicht auf die vorstehend angegebenen bevorzugten Ausführungsbeispiele. Vielmehr ist eine Anzahl von Varianten denkbar, welche von der dargestellten Lösung auch bei grundsätzlich anders gearteten Ausführungen Gebrauch macht.

Insbesondere kann die Stufe 3.2 eine Vielzahl alternativer Ausführungen aufweisen, bei denen beispielsweise die Bildung eines gleitenden Mittelwertes als Referenzwert durch eine Zeitmittelung mit festen Startpunkten in vorbestimmte Zeitabständen ersetzt sein oder statt anhand der Ausgangssignale der Integratorstufe 304 anhand der Ausgangssignale der Impedanzberechnungsstufe 303, d.h. von (Impedanz, Zeit)-Wertepaaren, durchgeführt werden kann. Statt einer fest vorgegeben Anzahl von zu integrierenden Impedanzwerten kann auch ein fester zeitlicher Integrationsbereich programmiert sein. Es ist weiterhin in vorteilhafter Weise möglich, Mittel zur Einstellung des jeweils gültigen Integrationsbereiches in Abhängigkeit vom Signal des Bewegungssensors (oder eines anderen Aktivitätsfühlers) vorzusehen.

Patentansprüche

1. Ratenadaptiver Herzschrittmacher (1; 1') mit einer Impedanzmeßvorrichtung (3; 3.1) zur Messung des zeitlichen Verlaufes der, insbesondere rechtsventrikulären, intrakardialen Impedanz (Z) über mindestens einen vorbestimmten Abschnitt eines Herzzyklus,

einer Impedanzverarbeitungseinrichtung (3.2; 4) zur Gewinnung einer Impedanzgröße aus dem zeitlichen Verlauf und

einer der Impedanzverarbeitungseinrichtung nachgeschalteten und durch eine Ablaufsteuerung (14) gesteuerte Ratenbestimmungseinrichtung (6; 6') zur Bestimmung der adaptiven Stimulationsrate (HR) unter Nutzung der Impedanzgröße,

dadurch gekennzeichnet, daß

die Impedanzverarbeitungseinrichtung eine Integratorstufe (304) zur Bestimmung des Zeitintegrals der Impedanz über den vorbestimmten Abschnitt des Herzzyklus als primäre Impedanzgröße (A; A') aufweist.

2. Aktivitätsgesteuerter Herzschrittmacher nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet, daß**

der Ausgang der Integratorstufe (304) mit einem Integralwertspeicher (309) verbunden ist, in den jeweils ein in mindestens einem vorhergehenden Herzzyklus ermittelter Referenz-Integralwert (A''_{rel}) gespeichert wird, die Impedanzverarbeitungseinrichtung eine mit dem Ausgang der Integratorstufe und dem Integralwertspeicher verbundene Arithmetikeinheit (307) zur Berechnung einer sekundären Impedanzgröße (A') aus der jeweiligen primären Impedanzgröße und dem Referenz-Integralwert gemäß einer vorgegebenen arithmetischen Beziehung aufweist und die Ratenbestimmungseinrichtung (6') zur Berechnung der adaptiven Stimulationsrate aufgrund der sekundären Impedanzgröße ausgebildet ist.

3. Ratenadaptiver Herzschrittmacher nach Anspruch 2, **dadurch gekennzeichnet, daß** die Arithmetikeinheit eine Subtraktionsstufe (307) zur Bildung des Differenzwertes zwischen der primären Impedanzgröße und dem Referenz-Integralwert aufweist.

4. Ratenadaptiver Herzschrittmacher nach einem der vorhergehenden Ansprüche, *gekennzeichnet durch* einen mindestens mittelbar mit einem Steuereingang der Integratorstufe verbundenen Festwertspeicher (305) zur Speicherung der Grenzen des vorbestimmten Abschnitts des Herzzyklus oder der Lage von Impedanzerfassungspunkten innerhalb dessen.

5. Ratenadaptiver Herzschrittmacher nach einem der Ansprüche 2 bis 4, **dadurch gekennzeichnet, daß** eine eingangsseitig mit dem Integralwertspeicher (309) und ausgangssseitig mit der Arithmetikeinheit (307) verbundene Mittelwertbildungsstufe (310) zur Bildung eines, insbesondere gleitenden, Mittelwertes aus Vergangenheits-Impedanzmessungen als Referenz-Integralwert vorgesehen ist.

6. Ratenadaptiver Herzschrittmacher nach einem der vorangehenden Ansprüche, **dadurch gekennzeichnet, daß** ein mindestens mittelbar mit einem Steuereingang der Integratorstufe und/oder einem Steuereingang der Ratenbestimmungseinrichtung (6) verbundener Fühler (5) für eine Aktivitätsgröße vorgesehen ist, dessen Ausgangssignal minde-

stens eine der Grenzen des Integrationsbereiches und/oder ein Kennlinienglied (10) der Ratenbestimmungseinrichtung einstellt.

7. Ratenadaptiver Herzschrittmacher nach einem der vorhergehenden Ansprüche, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Ratenbestimmungseinrichtung ein einen Dateneingang für die Impedanzwert (Z) aufweisendes Differentialglied (4) umfaßt. 5
8. Ratenadaptiver Herzschrittmacher nach Anspruch 7, **dadurch gekennzeichnet**, daß 10
 - das Differentialglied (4) einen mit dem Fühler (5) für die Aktivitätsgröße verbundenen Zeitkonstanten-Steuereingang aufweist, 15
 - daß als Fühler für die Aktivitätsgröße ein digitaler Bewegungssensor (5) mit einem Ausgang vorgesehen ist, welcher im Ruhezustand des Patienten einen ersten Zustand und bei Bewegung einen zweiten Zustand einnimmt, und 20
 - daß das Differentialglied mit dem Bewegungssensor verbunden ist und dessen Ausgang die Differentialzeit (T_D) auf einen im Ruhezustand wesentlich kleineren Wert als bei Bewegung 25
 einstellt.
9. Ratenadaptiver Herzschrittmacher nach einem der vorangehenden Ansprüche, **dadurch gekennzeichnet**, daß eine unipolare Ventrikelelektrode 30 (2), die insbesondere zugleich als Abfühl- und Reizelektrode geschaltet ist, mit dem Eingang der Meßvorrichtung (3) verbunden ist.

35

40

45

50

55

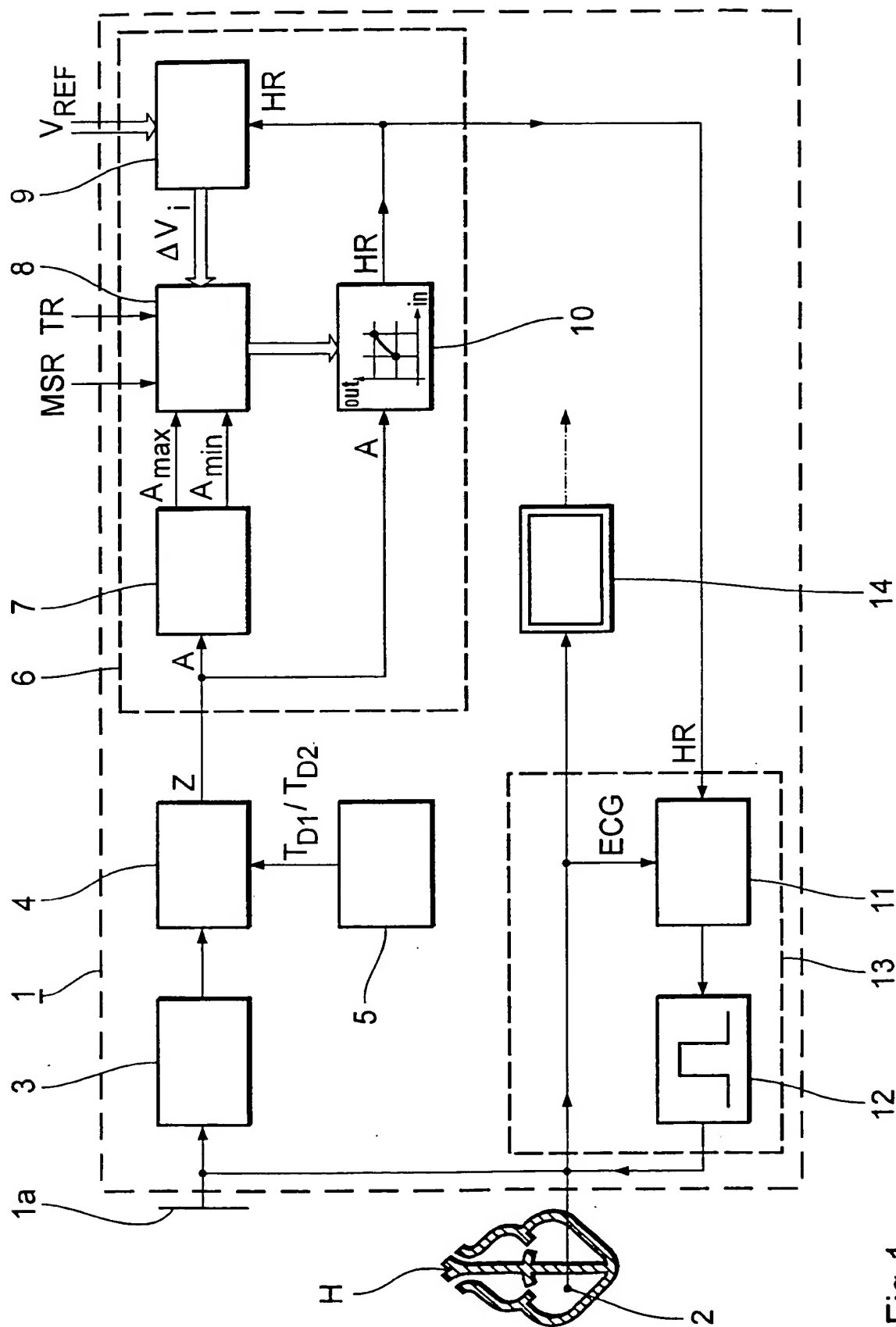


Fig.1

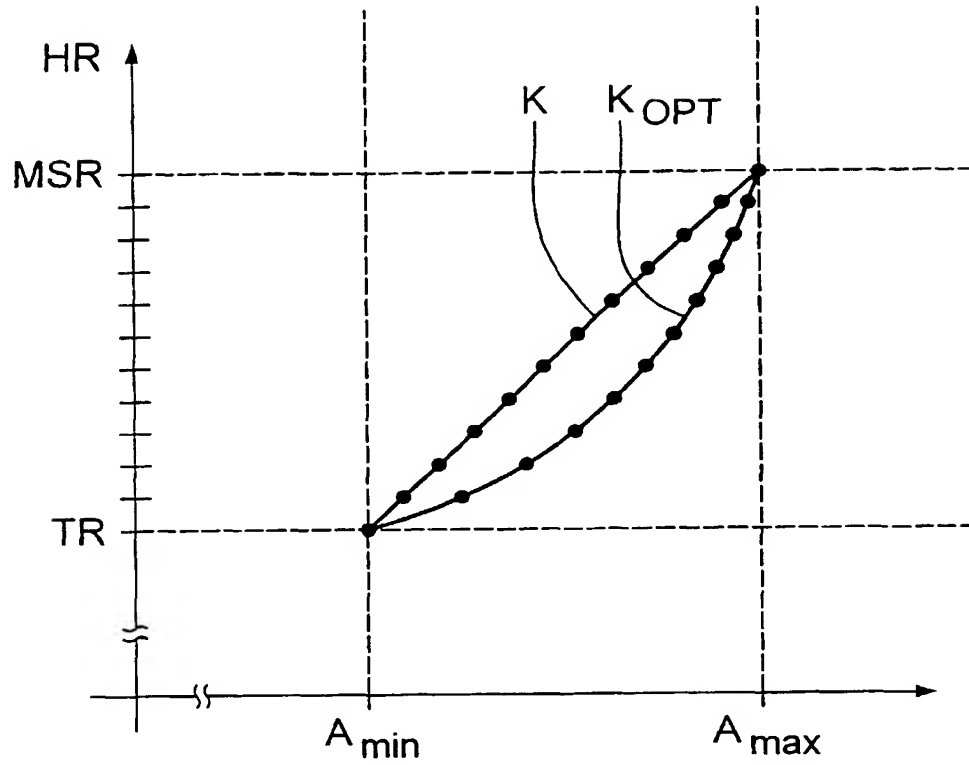


Fig.2

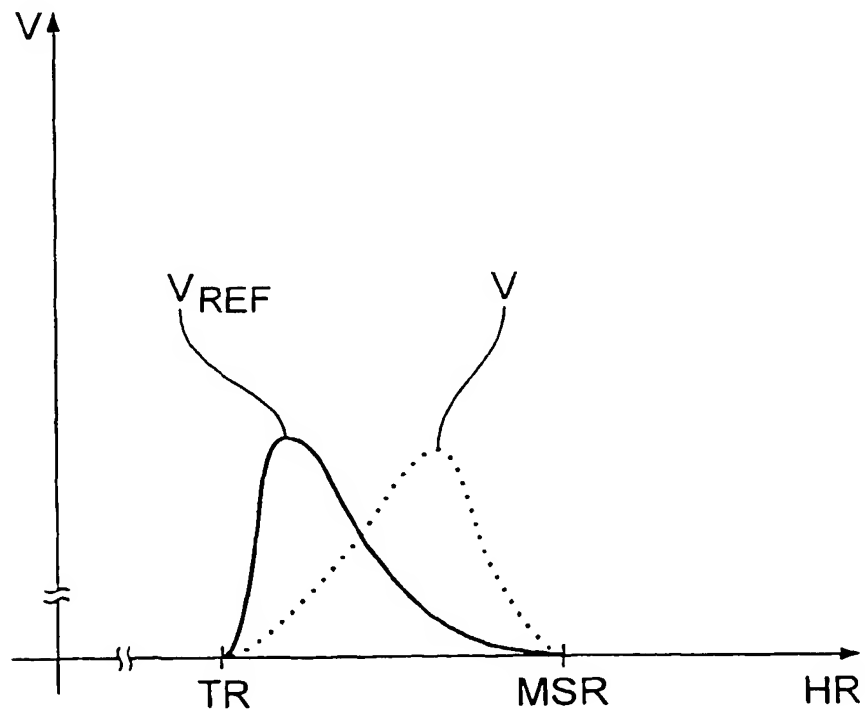


Fig.3

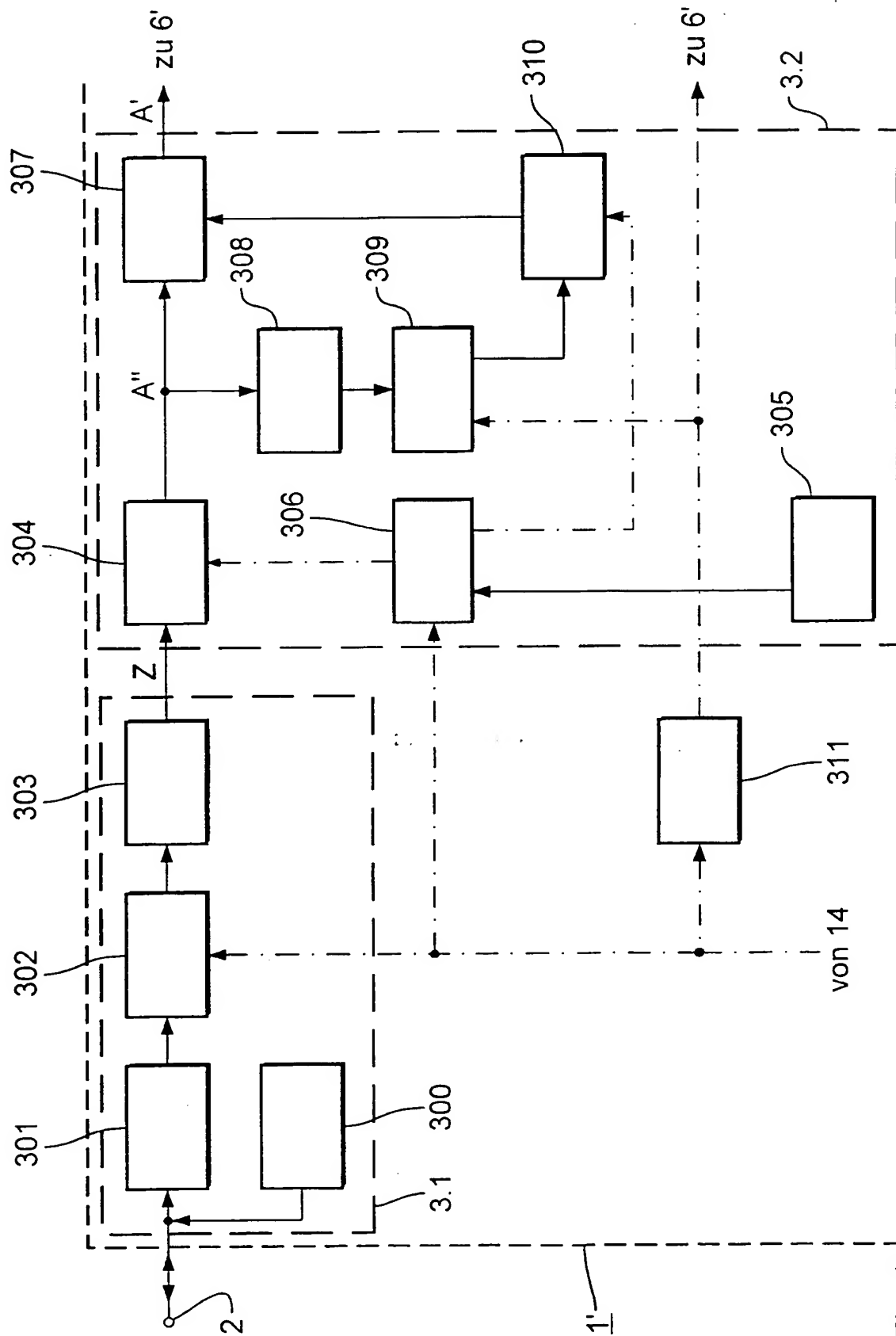


Fig.4

THIS PAGE BLANK (USPTO).



European Patent Office

1
 2
 3
 4
 5
 6
 7
 8
 9
 10
 11
 12
 13
 14
 15
 16
 17
 18
 19
 20
 21
 22
 23
 24
 25
 26
 27
 28
 29
 30
 31
 32
 33
 34
 35
 36
 37
 38
 39
 40
 41
 42
 43
 44
 45
 46
 47
 48
 49
 50
 51
 52
 53
 54
 55
 56
 57
 58
 59
 60
 61
 62
 63
 64
 65
 66
 67
 68
 69
 70
 71
 72
 73
 74
 75
 76
 77
 78
 79
 80
 81
 82
 83
 84
 85
 86
 87
 88
 89
 90
 91
 92
 93
 94
 95
 96
 97
 98
 99
 100
 101
 102
 103
 104
 105
 106
 107
 108
 109
 110
 111
 112
 113
 114
 115
 116
 117
 118
 119
 120
 121
 122
 123
 124
 125
 126
 127
 128
 129
 130
 131
 132
 133
 134
 135
 136
 137
 138
 139
 140
 141
 142
 143
 144
 145
 146
 147
 148
 149
 150
 151
 152
 153
 154
 155
 156
 157
 158
 159
 160
 161
 162
 163
 164
 165
 166
 167
 168
 169
 170
 171
 172
 173
 174
 175
 176
 177
 178
 179
 180
 181
 182
 183
 184
 185
 186
 187
 188
 189
 190
 191
 192
 193
 194
 195
 196
 197
 198
 199
 200
 201
 202
 203
 204
 205
 206
 207
 208
 209
 210
 211
 212
 213
 214
 215
 216
 217
 218
 219
 220
 221
 222
 223
 224
 225
 226
 227
 228
 229
 230
 231
 232
 233
 234
 235
 236
 237
 238
 239
 240
 241
 242
 243
 244
 245
 246
 247
 248
 249
 250
 251
 252
 253
 254
 255
 256
 257
 258
 259
 260
 261
 262
 263
 264
 265
 266
 267
 268
 269
 270
 271
 272
 273
 274
 275
 276
 277
 278
 279
 280
 281
 282
 283
 284
 285
 286
 287
 288
 289
 290
 291
 292
 293
 294
 295
 296
 297
 298
 299
 300
 301
 302
 303
 304
 305
 306
 307
 308
 309
 310
 311
 312
 313
 314
 315
 316
 317
 318
 319
 320
 321
 322
 323
 324
 325
 326
 327
 328
 329
 330
 331
 332
 333
 334
 335
 336
 337
 338
 339
 340
 341
 342
 343
 344
 345
 346
 347
 348
 349
 350
 351
 352
 353
 354
 355
 356
 357
 358
 359
 360
 361
 362
 363
 364
 365
 366
 367
 368
 369
 370
 371
 372
 373
 374
 375
 376
 377
 378
 379
 380
 381
 382
 383
 384
 385
 386
 387
 388
 389
 390
 391
 392
 393
 394
 395
 396
 397
 398
 399
 400
 401
 402
 403
 404
 405
 406
 407
 408
 409
 410
 411
 412
 413
 414
 415
 416
 417
 418
 419
 420
 421
 422
 423
 424
 425
 426
 427
 428
 429
 430
 431
 432
 433
 434
 435
 436
 437
 438
 439
 440
 441
 442
 443
 444
 445
 446
 447
 448
 449
 450
 451
 452
 453
 454
 455
 456
 457
 458
 459
 460
 461
 462
 463
 464
 465
 466
 467
 468
 469
 470
 471
 472
 473
 474
 475
 476
 477
 478
 479
 480
 481
 482
 483
 484
 485
 486
 487
 488
 489
 490
 491
 492
 493
 494
 495
 496
 497
 498
 499
 500
 501
 502
 503
 504
 505
 506
 507
 508
 509
 510
 511
 512
 513
 514
 515
 516
 517
 518
 519
 520
 521
 522
 523
 524
 525

(11)

EP 0 793 976 A3

(12)

EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

(51) Int. Cl.⁶: **A61N 1/365**

(21) Anmeldenummer: 97250057.3

(22) Anmeldetag: 04.03.1997

(72) Erfinder: Lang, Martin, Dr.
91091 Grossenseebach (DE)

(30) Priorität: 04.03.1996 DE 19609382

(74) Vertreter:
Christiansen, Henning, Dipl.-Ing.
Patentanwalt
Pacelliallee 43/45
14195 Berlin (DE)

(71) Anmelder: **BIOTRONIK Mess- und
Therapiegeräte GmbH & Co
Ingenieurbüro Berlin
D-12359 Berlin (DE)**

(54) Ratenadaptiver Herzschrittmacher

(57) Ratenadaptiver Herzschrittmacher (1') mit einer Impedanzmeßvorrichtung (3.1) zur Messung des zeitlichen Verlaufes der, insbesondere rechtsventrikulären, intrakardialen Impedanz (Z) über mindestens einen vorbestimmten Abschnitt eines Herzzyklus, einer Impedanzverarbeitungseinrichtung (3.2) zur Gewinnung einer Impedanzgröße aus dem zeitlichen Verlauf und einer der Impedanzverarbeitungseinrichtung nachgeschalteten und durch eine Ablaufsteuerung (14) gesteu-

erte Ratenbestimmungseinrichtung (6') zur Bestimmung der adaptiven Stimulationsrate unter Nutzung der Impedanzgröße, wobei die Impedanzverarbeitungseinrichtung eine Integratorstufe (304) zur Bestimmung des Zeitintegrals der Impedanz über den vorbestimmten Abschnitt des Herzzyklus als primäre Impedanzgröße (A'') aufweist.

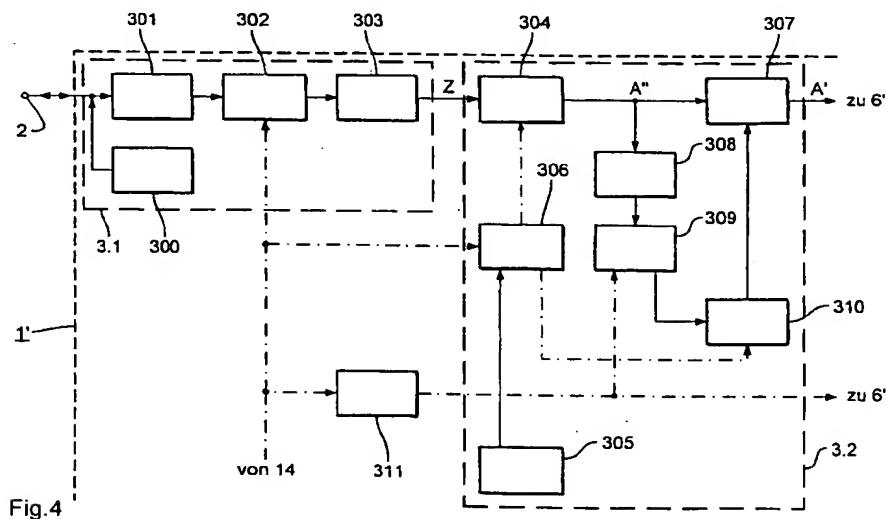


Fig.4



Europäisches
Patentamt

EUROPÄISCHER RECHERCHENBERICHT

Nummer der Anmeldung
EP 97 25 0057

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE		
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	Betrifft Anspruch
X	EP 0 576 114 A (TELELECTRONICS NV) 29. Dezember 1993 * Spalte 11, Zeile 47 - Spalte 12, Zeile 53 * * Spalte 19, Zeile 55 - Spalte 20, Zeile 20; Abbildung 6 * * Spalte 27, Zeile 40 - Spalte 29, Zeile 22; Abbildungen 16, 17 *	1-5, 7, 9
X	DE 41 11 505 A (HEINZE ROLAND ; STANGL KARL DR MED (DE)) 15. Oktober 1992 * Spalte 3, Zeile 68 - Spalte 5, Zeile 18 *	1, 9
A	EP 0 616 819 A (WEBB STUART CHARLES ; LEWIS LELAND MILTON (GB); MORRIS THURGOOD JAY) 28. September 1994 * Spalte 6, Zeile 24 - Spalte 7, Zeile 52 *	6
A	US 5 074 302 A (POORE JOHN W ET AL) 24. Dezember 1991 * Spalte 14, Zeile 21 - Spalte 15, Zeile 16; Abbildung 7B *	6
Der vorliegende Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt		
Recherchenort	Abschlußdatum der Recherche	Prüfer
DEN HAAG	30. September 1998	Petter, E
<p>KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTE</p> <p>X : von besonderer Bedeutung allein betrachtet Y : von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung derselben Kategorie A : technologischer Hintergrund O : mündliche Offenbarung P : Zwischenliteratur</p> <p>T : der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze E : älteres Patentdokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmeldedatum veröffentlicht worden ist D : in der Anmeldung angeführtes Dokument L : aus anderen Gründen angeführtes Dokument & : Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument</p>		

EPO FORM 1503 03 82 (P04C03)